



# **Feocromocitoma: do espectro clínico ao tratamento**

André Luís Miranda Pires

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Porto, 2017



André Luís Miranda Pires<sup>1</sup>

Feocromocitoma: do espectro clínico ao tratamento

Dissertação:  
Artigo de revisão bibliográfica

Ano letivo 2016/2017

Orientador: Prof. Dr. Vítor Manuel Correia Valente<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluno do 6<sup>a</sup> ano do Mestrado Integrado em Medicina  
Endereço: Largo D. João I, 1A, 5340-216 Macedo de Cavaleiros, Portugal  
Afiliação: Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira n°228, 4050-313, Porto, Portugal

<sup>2</sup> Professor Auxiliar Convidado do Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar;  
Assistente Hospitalar Graduado Sénior de Cirurgia Geral no Centro Hospitalar  
Universitário do Porto  
Afiliação: Hospital Geral de Santo António – Centro Hospitalar Universitário do Porto  
Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

# Agradecimentos

“Beware of the man who works hard to learn something, learns it, and finds himself no wiser than before.”  
— *Kurt Vonnegut Jr., Cat's Cradle*

Agradeço ao Dr. Vítor Valente pela ajuda na escolha do tema, pela disponibilidade e dedicação que demonstrou e pela sabedoria e espírito crítico com que me soube orientar ao longo da elaboração do presente trabalho.

Aos meus pais, pelo amor incondicional, por me inculcarem a importância da aprendizagem e do desenvolvimento académico, e por serem os impulsionadores da minha educação, sem os quais não teria chegado a este ponto.

“Se eu tiver uma maçã e tu tiveres uma maçã, e ambos decidirmos trocar maçãs, ficamos cada um com uma maçã. No entanto, se eu tiver amor e tu tiveres amor, ambos ganhamos uma vida.”  
— *Ricardo Soares*

Ao Ricardo, por estar ao meu lado nesta maratona e me ajudar a cortar a meta, pelo ânimo e conforto em todos os momentos e por me mostrar que amar é como acabar uma tese: um processo sem fim.

Aos meus amigos, pela presença nos bons e nos maus momentos, pela ajuda e conselhos e pela boa disposição.

“I dream it, I work hard. I grind 'til I own it”  
— *Beyoncé*

O meu mais sincero obrigado!

**Resumo:** Os feocromocitomas, tumores neuroendócrinos raros que se originam de tecido cromafim, têm uma apresentação clínica muito variável, que geralmente inclui sintomas e sinais relacionados com o excesso de catecolaminas. As complicações cardiovasculares, sérias e potencialmente fatais, são devidas aos efeitos potentes das catecolaminas secretadas. Atualmente, apesar da maioria ser considerada esporádica, até um terço dos casos estão associados a mais de 10 genes de suscetibilidade conhecidos. As anteriores taxas de mortalidades operatórias foram reduzidas para menos de 5%, principalmente pela compreensão da fisiologia das catecolaminas e pela adequada preparação pré-operativa. A vasta gama de fármacos vasoativos disponíveis, a monitorização e os cuidados perio-peratórios tiveram um impacto positivo no curso intraoperatório. Finalmente, com advento da laparoscopia e da adrenalectomia minimamente invasiva, considerada o método padrão no tratamento de tumores pequenos e benignos, houve uma redução dos períodos de internamento e no retorno mais precoce à atividade laboral. Nos feocromocitomas malignos, as estratégias de controlo estão a evoluir. Os testes genéticos serão, cada vez mais, um fator chave na estimativa do risco de recorrência, de doença contralateral e de malignidade, fatores que influenciam o seguimento de cada doente.

**Palavras-chave:** Feocromocitoma, Supra-renal, Tumor produtor de catecolaminas, Incidentaloma da supra-renal, Metanefrinas.

***Abstract*** Pheochromocytomas, rare neuroendocrine tumors originating from chromaffin tissue, have a highly variable clinical presentation, but commonly present with symptoms and signs of catecholamine excess. The serious and potentially lethal cardiovascular complications of these tumors are due to the potent effects of secreted catecholamines. To date, although most cases are thought to be sporadic, over one third are associated with more than 10 known susceptibility genes. The previous high mortality has been reduced to less than 5% primarily due to understanding of catecholamine physiology and adequate preoperative preparation. Advanced imaging techniques have allowed accurate localization. Availability of an array of vasoactive drugs, monitoring and perioperative care has positively impacted the intra operative course. Finally, advent of laparoscopic and minimally invasive adrenalectomy, currently consider the gold standard for the treatment of benign and small tumors, have resulted in reduced hospital stay and earlier resumption of normal activity. Management strategies are evolving for patients with a malignant pheochromocytoma. Genetic testing will increasingly be the key factor in estimating the life-long risk for development of recurrent disease, contralateral disease or malignant dedifferentiation, thus influencing follow-up protocols.

***Keywords:*** Pheochromocytoma, Adrenal ,Catecholamine producing tumor, Adrenal incidentaloma, Metanephrines.

## Abreviaturas e Siglas

ACTH	–	Hormona adrenocorticotrófica
ADH	–	Hormona antidiurética
ADT	–	Antidepressivos tricíclicos
BB	–	Bloqueadores $\beta$
BCC	–	Bloqueadores dos canais de cálcio
BPM	–	Batimentos por minuto
CgA	–	Cromogranina A
CMT	–	Cancro medular da tiróide
CVD	–	Esquema com ciclosporina, vincristina e dacarbazina
FDA	–	Fluorodopamina
FDG	–	Fluorodeoxiglucose
FEO	–	Feocromocitoma
GH	–	Hormona do crescimento
GTP	–	Guanosina trifosfato
HIF $\alpha$	–	Fator indutor de hipóxia $\alpha$
HTA	–	Hipertensão arterial
IMAO	–	Inibidores da monoaminoxidase
IMC	–	Índice de massa corporal
IRC	–	Insuficiência renal crónica
IRSN	–	Inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina
IV	–	Intravenoso
MAX	–	Fator X associado ao MYC
MIBG	–	Metaiodobenzil-guanidina
mTOR	–	Proteína alvo da rapamicina em mamíferos
NEM2	–	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2
NEM2A	–	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A
NEM2B	–	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2B
NF1	–	Neurofibromatose tipo 1
PA	–	Pressão arterial
PAs	–	Pressão arterial sistólica
PET	–	Tomografia por emissão de positrões
PGL	–	Paraganglioma
PGL-1 a 5	–	Síndromes de paraganglioma familiar tipo 1 a 5
PO	–	<i>per os</i>

P-PGL – Paragangliomas simpáticos  
PPGL – feocromocitoma e paraganglioma  
PTHrP – Proteína relacionada com a paratormona  
PET/TC – Tomografia computadorizada com tomografia por emissão de positrões  
RET – Proto-oncogene RET  
RMN – Ressonância magnética  
RFA – Ablação por radiofrequência  
RTE – Radioterapia externa  
SIADH – Síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética  
SDH – Succinato desidrogenase  
SDHAF2 – Fator de montagem 2 do complexo succinato desidrogenase  
SDHx – Síndromes de paraganglioma familiar  
S-PGL – Paragangliomas parasimpáticos  
SRS – Cintigrafia de receptores da somatostatina  
TC – Tomografia computadorizada  
TH – tirosina hidroxilase  
UH – Unidades de Hounsfield  
VHL – Doença de von Hippel-Lindau  
VIP – Péptido intestinal vasoativo



# Índice

<b>Agradecimentos</b>	<b>iv</b>
<b>Resumo</b>	<b>v</b>
<b>Abstract</b>	<b>vi</b>
<b>Abreviaturas e Siglas</b>	<b>vii</b>
<b>Índice</b>	<b>ix</b>
<b>Objetivo e metodologia</b>	<b>- 1 -</b>
<b>Introdução</b>	<b>- 2 -</b>
<b>Revisão da anatomia e fisiologia da suprarrenal</b>	<b>- 2 -</b>
<b>Epidemiologia</b>	<b>- 3 -</b>
<b>Apresentação clínica</b>	<b>- 3 -</b>
<b>Síndromes genéticas e Feocromocitoma hereditário</b>	<b>- 5 -</b>
<i>Neoplasias Endócrinas Múltiplas tipo 2</i>	<b>- 6 -</b>
<i>Doença von Hippel-Lindau</i>	<b>- 6 -</b>
<i>Neurofibromatose tipo 1</i>	<b>- 6 -</b>
<i>Síndromes de Paragangliomas Familiares</i>	<b>- 7 -</b>
<i>Síndrome de Carney-Stratakis</i>	<b>- 8 -</b>
<i>Outros genes</i>	<b>- 8 -</b>
<b>Diagnóstico e Estudo da localização</b>	<b>- 8 -</b>
<i>Diagnóstico bioquímico</i>	<b>- 9 -</b>
<i>Estudo da localização</i>	<b>- 11 -</b>
Localização e extensão de um FEO esporádico	<b>- 11 -</b>
Localização e extensão de um FEO associado a síndrome hereditário	<b>- 12 -</b>
Localização de doença metastática ou metácrona	<b>- 13 -</b>
Estudo de um incidentaloma	<b>- 13 -</b>
<b>Testes Genéticos</b>	<b>- 14 -</b>
<b>Abordagem Terapêutica</b>	<b>- 14 -</b>
<i>Preparação Pré-operatória</i>	<b>- 14 -</b>
Avaliação cardíaca pré-operatória	<b>- 15 -</b>
Bloqueio adrenérgico e preparação do volume intravascular	<b>- 15 -</b>
Precauções pré-operatórias	<b>- 17 -</b>
<i>Tratamento Cirúrgico</i>	<b>- 17 -</b>
Técnica laparoscópica vs. aberta	<b>- 18 -</b>

<i>Cuidados pós-operatórios</i>	- 18 -
<b>Feocromocitoma maligno</b>	<b>- 18 -</b>
<i>Ablação por radiofrequência</i>	- 19 -
<i>Radioterapia externa</i>	- 20 -
<i>Terapêutica com radionuclídeos</i>	- 20 -
<i>Quimioterapia</i>	- 20 -
<i>Agentes biológicos</i>	- 21 -
<b>Seguimento</b>	<b>- 21 -</b>
<b>Conclusão</b>	<b>- 23 -</b>
<b>Anexos</b>	<b>- 24 -</b>
<b>Referências</b>	<b>- 26 -</b>

## **Objetivo e metodologia**

Com o presente trabalho pretende-se fazer uma revisão bibliográfica versando o tema feocromocitoma. Será dado particular destaque à sua abordagem clínica, centrada na fisiopatologia e base genética, abordagem diagnóstica e meios complementares de diagnóstico, abordagem terapêutica e follow-up.

A bibliografia utilizada para a realização da presente revisão resultou da pesquisa na base de dados eletrónica MEDLINE-PubMed, com recurso às palavras chave desta revisão (na língua inglesa). A pesquisa foi realizada entre setembro de 2016 e março de 2017, incidindo sobretudo em artigos de revisão, no entanto foram incluídos alguns artigos de meta-análise, sendo excluídos artigos mais antigos que 2011. Dos resultados obtidos foram selecionados e estudados os artigos com relevância ao tema.

## Introdução

O Feocromocitoma (FEO) é uma neoplasia rara, neuroendócrina, que se origina a partir das células cromafins das glândulas supra-renais. Quando o tumor se encontra numa localização extra-adrenal recebe o nome de Paraganglioma (PGL),<sup>[1]</sup> podendo ter origem a partir dos gânglios simpáticos (S-PGL) – tórax, abdómen ou pélvis – ou parassimpáticos (P-PGL) – pescoço e base do crânio.<sup>[2-4]</sup> Estes tumores produzem uma ou mais catecolaminas: epinefrina, norepinefrina e dopamina. Por vezes são bioquimicamente silenciosos, nomeadamente os P-PGL.<sup>[5-7]</sup>

As suas manifestações clínicas são muito diversas. O diagnóstico é obtido por testes bioquímicos sanguíneos ou urinários, ao qual se segue a avaliação imagiológica. O tratamento definitivo é cirúrgico e consiste quase sempre na adrenalectomia total laparoscópica.<sup>[8]</sup>

Anteriormente, estimava-se que a hereditariedade estava presente em apenas 10% dos casos.<sup>[8]</sup> Contudo, estudos recentes identificaram vários genes implicados na patogénese e estimaram que 35% de todos os FEO e PGL (PPGL) aparentemente esporádicos têm um componente hereditário,<sup>[1,7,9]</sup> associado a formas malignas e agressivas.<sup>[5]</sup>

## Revisão da anatomia e fisiologia da suprarrenal

A glândula suprarrenal é um órgão retroperitoneal, que assenta na face súpero-medial de cada rim, ao nível de T11 e T12.<sup>[10]</sup> Cada uma das glândulas encontra-se recoberta pela fáscia peri-renal que, juntamente a um abundante tecido adiposo peri-renal e anastomoses vasculares, são responsáveis pela manutenção da posição anatómica e pela ligação ao rim ipsilateral.<sup>[11]</sup>

A suprarrenal direita situa-se anteriormente ao diafragma e ao polo superior do rim direito e posteriormente ao lobo hepático direito e veia cava inferior. A suprarrenal esquerda, ligeiramente maior e numa localização geralmente superior, correlaciona-se anteriormente com o estômago e pâncreas e posteriormente com o diafragma.<sup>[10,12]</sup>

Relativamente à irrigação sanguínea, podem ser diferenciadas três origens: artéria frénica inferior (artérias adrenais superiores), a aorta (artéria adrenal média) e a artéria renal (artérias adrenais inferiores). Variações no suprimento sanguíneo foram descritas. Na drenagem venosa as variações anatómicas são menos frequentes e é feita por uma veia principal, que abandona a glândula através do hilo, para drenar na artéria renal esquerda (adrenal esquerda) ou na veia cava inferior (adrenal direita).<sup>[10]</sup>

Histologicamente, a suprarrenal é dividida em duas grandes regiões: a região medular e a cortical. Embriologicamente distintas, o córtex tem origem na mesoderme e a medula na neuroectoderme.<sup>[10]</sup> A região cortical, que ocupa 80%-90% do volume total, pode ainda ser dividida em 3 camadas de disposição concêntrica: a zona glomerulosa (produção de mineralocorticóides); a zona fasciculada (produção de glucocorticóides); e a zona reticular (produção de esteróides sexuais).

A região medular é constituída por células cromafins e é o local de produção de catecolaminas, que desencadeiam uma série de respostas cardiovasculares, metabólicas e hormonais mediadas por receptores adrenérgicos. Fisiologicamente é de destacar o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, a hiperglicemia e o aumento da produção de cortisol e aldosterona.<sup>[10,11]</sup>

## Epidemiologia

Os FEO são tumores raros que afetam cerca de 1 em cada 2.500-6.500 indivíduos, com uma incidência estimada de 0,8 por 100.000 habitantes/ano.<sup>[1]</sup> Contudo, a verdadeira incidência deverá ser superior, pelo elevado número de casos diagnosticados apenas em autópsias. Estes tumores são uma causa rara de hipertensão arterial (HTA) secundária, com uma incidência de 0,3% a 0,5% em doentes hipertensos. Aproximadamente 5%-7% dos incidentalomas supra-renais são FEO.<sup>[2,8]</sup> A idade média de diagnóstico é de aproximadamente 43 anos, mas 10%-20% são identificados em crianças, geralmente associadas a condições genéticas subjacentes.<sup>[13]</sup>

## Apresentação clínica

A grande heterogeneidade de sintomas, pouco específicos, aliada à baixa prevalência da patologia torna o diagnóstico atempado um desafio.<sup>[8]</sup> A clínica é muito variável, de manifestações severas e dramáticas em alguns doentes a mínimas ou sem qualquer sintomatologia em outros.<sup>[14]</sup>

O FEO pode surgir em qualquer idade e com igual distribuição de género.<sup>[14,15]</sup> Contudo, a idade de apresentação pode fazer prever a existência de uma mutação genética subjacente. Doentes com mutação ou síndrome hereditário relacionado podem manifestar a doença numa idade mais jovem. Em idosos, os FEO são geralmente esporádicos e podem manifestar-se não com os sinais e sintomas clássicos, mas com complicações tardias.<sup>[15]</sup>

Genericamente, os FEO podem ser descobertos em três cenários possíveis: 1) em doentes que se apresentam com manifestações clínicas; 2) incidentalmente por estudo radiológico num doente assintomático; 3) numa avaliação específica decorrente de uma história familiar ou síndrome de tumor endócrino.<sup>[14]</sup>

As manifestações estão relacionadas com a libertação episódica de catecolaminas na circulação.<sup>[15]</sup> Diferentes tumores secretam níveis variáveis de cada catecolamina e, por isso, apresentam um cenário clínico distinto.<sup>[14]</sup> A frequência dos sintomas está sumarizada na TABELA 1 em anexo. A tríade clássica consiste em cefaleias, diaforese e palpitações.<sup>[2,8]</sup> A HTA constitui a manifestação mais frequente (70%-90%),<sup>[2,14]</sup> podendo ser paroxística (~48%) ou sustentada (~28%),<sup>[2,15-17]</sup> dependendo do nível de catecolaminas em repouso e durante estimulação.<sup>[1,2]</sup> Esta constelação de sintomas está presente apenas em 40% dos casos, logo mais de metade não apresenta um cenário clínico tão óbvio.<sup>[14]</sup> Em 13% doentes os valores de pressão arterial (PA) mostram-se normais.<sup>[15]</sup>

O complexo de sintomas pode ser ainda mais vago, e inclui palidez, crises de ansiedade, dispneia e febre.<sup>[8,14]</sup> Nos doentes com tumores secretores predominantemente de epinefrina ou dopamina, sintomas de hipotensão ortostática, como pré-síncope, síncope e vertigens, são mais prevalentes.<sup>[2,15]</sup> Astenia e fadiga crónica são também comuns. Outras manifestações raras incluem leucocitose e alterações gastrointestinais, como obstipação, náuseas, vómitos e dor epigástrica, para além de poliúria, polidipsia, anorexia e perda de peso. Manifestações neurológicas como défices neurológicos focais e convulsões são causados pela HTA e/ou vasoespasmos.<sup>[15]</sup>

As anormalidades cardiovasculares são frequentes aquando do diagnóstico.<sup>[17]</sup> Os efeitos da HTA e da vasoconstrição coronária podem resultar em cardiomiopatia ou mesmo numa forma de miocardite tóxica.<sup>[14,17]</sup> Choque cardiogénico, edema agudo do pulmão, arritmias cardíacas e cardiomiopatia são vistos especialmente em doentes com tumores de grandes dimensões.<sup>[15,17]</sup> Felizmente, estas repercussões são geralmente reversíveis após a cura cirúrgica.<sup>[14]</sup> Raramente, surgem distúrbios do metabolismo de carboidratos, que se manifestam como hiperglicemia, resistência à insulina ou diabetes mellitus tipo 2, pela inibição  $\alpha$ -adrenérgica na libertação de insulina.<sup>[8,14,15]</sup>

Outras manifestações que tendem a desafiar os clínicos no diagnóstico relacionam-se com anormalidade hormonais que ocorrem secundárias à co-secreção de hormonas pelas catecolaminas, nomeadamente a ACTH, PTHrP, ADH, VIP e GH, com consequente Síndrome de Cushing, hipercalcemia, SIADH, diarreia e acromegalia, respetivamente.<sup>[15]</sup>

O reconhecimento dos sinais e sintomas e o correto diagnóstico é crítico. Doentes erroneamente diagnosticados desenvolvem complicações cardiovasculares severas, como crises hipertensivas, enfarte agudo do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos, contribuidoras para morbimortalidade.<sup>[1,8,14]</sup>

O FEO pode também tornar-se clinicamente evidente quando uma massa adrenal é incidentalmente identificada num doente assintomático. Com a ampliação do uso de TC, RMN e outras técnicas de imagem, a detecção de incidentalomas está a aumentar, estimando-se que perfaça cerca 3%-5% dos incidentalomas detetados<sup>[2,5,18]</sup> e 20%<sup>[1]-40%</sup><sup>[14]</sup> de todos os FEO diagnosticados. O consenso de 2002 do *National Institute of Health* sobre a abordagem de incidentalomas adrenais recomenda que todos os doentes sejam sujeitos a um screening bioquímico para excluir condições associadas a um excesso hormonal, que deve incluir FEO mesmo que as características imagiológicas não sejam as mais típicas.<sup>[14]</sup>

Como último cenário, temos os doentes com elevado risco para desenvolver FEO, com base na predisposição genética. Nestes casos, é mais provável a ocorrência de tumores adrenais bilaterais ou numa localização extra-adrenal e numa idade mais jovem.<sup>[4,7]</sup> Doentes com história familiar ou conhecida ou sugestiva de um síndrome genético devem ser submetidos a testes bioquímicos para FEO quando clinicamente indicado. Isto é particularmente importante quando o doente é considerado para um procedimento cirúrgico ou diagnóstico, que acarreta risco de crise hipertensiva. Reciprocamente, o teste genético deve ser considerado para certos doentes com diagnóstico de FEO já estabelecido, como naquele com PGL, FEO bilateral ou história familiar. Também é altamente recomendado no caso de doentes jovens, com <35 anos, que apresentam sintomas que façam suspeitar um FEO esporádico.<sup>[1,14]</sup>

## Síndromes genéticas e Feocromocitoma hereditário

Nos últimos anos, avanços no domínio genético dos PPGL permitiram estender o conhecimento. Apesar da proporção de casos com mutações genéticas identificadas estar a aumentar – 8%-24% dos FEO esporádicos estão, na verdade, relacionados com síndromes hereditárias e mutações germinativas<sup>[15]</sup> – estima-se que a maioria dos tumores seja esporádico.<sup>[7,14]</sup>

Mutações germinativas em genes de suscetibilidade foram observadas em 32% dos PPGL: VHL 10%; SDHD 9%; proto-oncogene RET 5%, SDHB 5%, NF1 2%, e SDHC 1%. Adicionalmente, 14%-15% estão associados a mutações somáticas nos mesmos genes.<sup>[8,9,14,19]</sup> A proporção de tumores associados a síndromes familiares aumenta com

a diminuição da idade (69% dos casos pediátricos ligados a uma mutação germinativa), PGL (48% vs. 29% no FEO) e aumento do número de tumores (83% vs. 12% nos cancros solitários).<sup>[4,8,14]</sup> A elevada percentagem enfatiza a necessidade de testes genéticos apropriados como integrantes do estudo deste tipo de tumor.

Na TABELA 2 em anexo estão resumidas as características relevantes dos síndromes discutidos de seguida.

### *Neoplasias Endócrinas Múltiplas tipo 2*

A NEM2 é uma síndrome caracterizada pelo aparecimento de tumores derivados do tecido neural ectodérmico, causada por mutações no proto-oncogene RET, que causam ativação das vias PIK3/AKT e MAP-quinase, reguladoras da proliferação celular e apoptose.<sup>[1,8,9,14,20]</sup> Com uma prevalência estimada de 1 por 30.000 indivíduos,<sup>[1,15]</sup> os doentes são geralmente diagnosticados inicialmente com cancro medular da tiróide (CMT), a condição mais frequente nestes doentes. A NEM2 pode ser subclassificada em 3 tipos, com manifestações clínicas típicas distintas: NEM2A (>90%) e NEM2B, ambas com um risco de 50% de desenvolver FEO; e CMT familiar, sem risco de desenvolvimento de FEO.<sup>[6,9]</sup> Os doentes geralmente desenvolvem FEO secretores de epinefrina ou metanefrina, com cerca de metade dos casos bilaterais.<sup>[1,2,6,8,9,20]</sup> A malignidade é rara (3%-5%)<sup>[6,14]</sup>, contudo superior em doentes com NEM2B.<sup>[9]</sup> A idade de aparecimento situa-se tipicamente entre os 30 e 40 anos.<sup>[9,15]</sup>

### *Doença von Hippel-Lindau*

O gene supressor tumoral VHL regula a atividade do HIF $\alpha$  e processos celulares como angiogénese. A mutação nesse gene causa degradação do HIF $\alpha$ , com consequente predisposição a tumores em diversos órgãos, diferentes no tipo 1 – a forma mais comum, contudo não associada a FEO – e no tipo 2 – com risco de 25%-50% de desenvolver FEO. Com uma prevalência de 2-3 por 100.000 habitantes, os doentes geralmente desenvolvem tumores secretores de norepinefrina ou normetanefrina, em metade dos casos bilaterais e geralmente benignos, sendo a metastização infrequente. A idade de apresentação é cerca de 30 anos. A taxa de mutações de novo é extramente elevada, cerca de 20%.<sup>[1,4,8,9,14,15,20]</sup>

### *Neurofibromatose tipo 1*

É causada por mutações no gene NF1, que codifica uma proteína envolvida na via da GTP em múltiplas cascatas de ativação.<sup>[6,8]</sup> Com uma prevalência aproximada de 1:3.000,<sup>[15]</sup> apresenta múltiplas manifestações que incluem anormalidades



dermatológicas e neurais e tumores, incluindo o FEO, que ao contrário do VHL e NEM2, tem um risco de desenvolvimento que varia segundo os estudos (1%-6%<sup>[2,4,8,9,14]</sup> e estudos mais recentes apontam até 15%<sup>[1,6]</sup>). O diagnóstico é geralmente feito numa idade jovem, com base em critérios clínicos como a presença das características manchas *café-au-lait*. A história familiar, apesar de ser um fator de diagnóstico, não é necessária, dado que 50% resultam de mutações de novo<sup>[1,6,8]</sup>. Com uma idade média de diagnóstico de 42 anos, o FEO é mais comum que o PGL (<6% dos casos) e na maioria unilateral (90%), contudo com uma taxa metastática de 12%, superior ao VHL e NEM2.<sup>[4,6,14,20]</sup>

### *Síndromes de Paragangliomas Familiares*

Por vários anos, síndromes familiares associados ao desenvolvimento de FEO eram reconhecidas clinicamente, contudo o mecanismo de hereditariedade permanecia inexplicado, até que foram identificadas mutações nas subunidades do gene supressor tumoral SDH – A, B, C, D – cada uma codificando uma subunidade diferente da enzima. Mutações no fator de montagem do complexo SDH (SDHAF2) mostraram estar também envolvidas.<sup>[1,4,8]</sup> As mutações levam a perturbações severas do metabolismo celular,<sup>[9,15]</sup> com acumulação de succinato e estado de pseudo-hipóxia.<sup>[8,9,20]</sup>

Apesar das diferentes mutações SDH afetarem o mesmo complexo, a apresentação pode ser muito distinta.<sup>[9]</sup> Os tumores são tipicamente extra-adrenais, havendo casos de FEO relatados.<sup>[5,8]</sup> No geral, cinco síndromes hereditários (SDHx ou PGL - 1 a 5) foram descritos, com as mutações SDHD (87,1%), SDHAF2 (6,7%), SDHC (0,3%), SDHB (5,9%) e SDHA, respetivamente.<sup>[4]</sup> As taxas de malignidade variam com a mutação e, apesar do gene mais comumente mutado ser o SDHD, mutações SDHB são associadas a pior sobrevida.<sup>[4,5,14,20]</sup>

No PGL-1, os PGL são mais comuns que os FEO (93% vs. 24%)<sup>[14]</sup>, em especial na cabeça e pescoço (>79%)<sup>[1,6,9,15,20]</sup>, frequentemente múltiplos, raramente malignos (<5%) e primariamente P-PGL não produtores de catecolaminas. Por estar sujeito imprinting materno, só pode ter transmissão paterna.<sup>[6,8,9,14,20]</sup>

No PGL-4, os PGL são mais comuns, geralmente múltiplos e no abdómen. Em contraste com o anterior, caracteriza-se por S-PGL (71%), está associado a tumores mais agressivos, com idades mais jovens de apresentação e taxas de metastização mais elevadas (até 2/3).<sup>[1,4,8]</sup> Nesta mutação, o risco de carcinoma de células renais e carcinoma papilar da tiróide está também aumentado.<sup>[15]</sup>

Por fim, pela raridade das mutações SDHC, SDHAF2 e SDHA, o conhecimento existente é limitado.<sup>[8]</sup> No PGL-2, pelo imprinting materno a transmissão é parental, e

está associado a P-PGL na cabeça e pescoço, múltiplos e sem casos malignos registados.<sup>[6,14]</sup> O PGL-3 raramente está associado a FEO,<sup>[6]</sup> mas sim a PGL com localizações diversas, especialmente da cabeça e pescoço, sem casos malignos reportados.<sup>[1,20,21]</sup> Finalmente, o PGL-5 apresenta-se tanto com PGL (S-PGL e P-PGL) como com FEO e apenas existem registo de tumores solitários e benignos.<sup>[14]</sup>

### *Síndrome de Carney-Stratakis*

Esta síndrome, associada a mutações SDHB, SDHC e SDHD, descreve a diáde caracterizada por tumores do estroma gastrointestinal e PPGL – 100% doentes desenvolve PGL (múltiplos em 75%) e 10% FEO. Os tumores podem apresentar-se em idades jovens, com uma idade média de 34 anos.<sup>[4,7,14]</sup>

### *Outros genes*

Recentemente, vários genes com uma contribuição menor foram associados aos casos familiares e esporádicos.<sup>[1,8]</sup>

O Fator X Associado ao MYC (MAX), uma mutação rara e de transmissão paterna,<sup>[20]</sup> associada maioritariamente a FEO, foi relatada em 1,12% dos casos esporádicos, com maiores taxas de bilateralidade (67%) e metastização (25%) nesta mutação, sugerindo a sua relação com o potencial metastático.<sup>[4,8]</sup> Em doentes com casos suspeitos de hereditariedade mas sem mutações genéticas identificáveis, a mutação MAX está presente em 8,5% dos casos.<sup>[1]</sup>

Outro gene associado é o TMEM127 – proteína transmembranar 127, que atua como regulador negativo do mTOR<sup>[9,20]</sup>-, uma causa rara de FEO, geralmente benignos e tanto unilaterais como bilaterais (50%), com uma idade média de apresentação de 43 anos. PGL foram muito raramente associados.<sup>[8,20]</sup> Esta mutação foi identificada em 2%-3% dos FEO esporádicos.<sup>[1,4,9,20]</sup>

O gene HIF2A é um dos genes mais recentemente implicados no FEO, resultando no Síndrome Pacak-Zhuang, que para além do FEO, inclui policitemia secundária e outros tumores, como somatostatina.<sup>[1,8,14]</sup>

## **Diagnóstico e Estudo da localização**

A investigação inicial de um FEO começa com testes bioquímicos, de forma a documentar a existência de uma excessiva produção de catecolaminas. Documentado, segue-se a localização anatómica do tumor secretor de catecolaminas.<sup>[1,15]</sup>

## *Diagnóstico bioquímico*

Os FEO sintetizam, armazenam, secretam e metabolizam catecolaminas. Contudo, apesar dos níveis de epinefrina e norepinefrina serem um reflexo da produção tumoral, têm uma libertação flutuante.<sup>[8]</sup> Ademais, existem tumores que não têm atividade secretória e outros que secretam apenas dopamina. No conjunto, estes fatores podem levar a falsos-negativos. Genericamente, podem ser distinguidos 3 fenótipos secretores e 1 não secretor: fenótipo noradrenérgico (associado a PGL e mutações VHL); fenótipo adrenérgico (associado a mutações RET, NF1 e TMEM127); fenótipo dopaminérgico (libertação exclusiva é extremamente rara; menos raramente ocorre com co-secreção de norepinefrina, no SDHB e SDHD); fenótipo não secretor (muito raro, associado com mutações SDHB)<sup>[14]</sup> A determinação deste fenótipo pode, na ausência de história familiar, guiar o teste genético.<sup>[8]</sup>

A escolha do melhor marcador bioquímico continua a ser tema de debate. O diagnóstico bioquímico requer a confirmação da produção inapropriada ou das catecolaminas ou dos seus metabolitos. Estes metabolitos – metanefrina e normetanefrina – por serem secretados continuamente e apresentam uma semivida superior. Adicionalmente, a secreção é relativamente ininfluenciável pela excitação simpático-adrenal. Deste modo, são os melhores indicadores dos níveis de catecolaminas no tecido tumoral. Além disto, estudos recentes demonstraram a utilidade da medição da metoxitiramina plasmática, um metabolito da dopamina. Este biomarcador, em conjunto com a dopamina, pode ser útil na deteção de tumores exclusivamente secretores de dopamina<sup>[2,8,14,15,22]</sup> e parece também servir como preditor de malignidade.<sup>[5,8]</sup>

A cromogranina A (CgA), um polipéptido secretado pelas células cromafins, também é um marcador comumente medido, elevado em 91% dos doentes. Apesar de ser um marcador não específico, é valioso para monitorizar a doença e, combinado com as catecolaminas, tem uma sensibilidade de quase 100%.<sup>[8]</sup> Elevados níveis de CgA são sugestivos de malignidade.<sup>[19]</sup>

O screening de FEO deve incluir a medição das catecolaminas e das metanefrinas fracionadas, no plasma ou numa coleção de 24h de urina. A sensibilidade da medição dos metabolitos no plasma é superior (96%-100% vs. 77%-90%), contudo com uma especificidade inferior à da urina (85%-89% vs. 93%-98%).<sup>[15]</sup> Ambas as medições de metanefrinas fracionadas são recomendadas como teste inicial de screening,<sup>[5]</sup> não estando a estratégia ideal ainda determinada:<sup>[1]</sup> 1) medição das metanefrinas plasmáticas (conveniente e altamente sensível); 2) teste inicial baseado na suspeita

clínica e probabilidade pré-teste (medição das metanefrinas na urina em doentes de baixo risco, enquanto que para os doentes de alto risco se reserva a medição das metanefrinas no plasma)<sup>[2,15]</sup> Em doentes com IRC, as metanefrinas plasmáticas, que são relativamente independentes da função renal, são mais adequadas.<sup>[16]</sup>

As amostras de urina são de colheita relativamente simples, devendo medir-se os níveis de creatinina urinária para se assegurar que se trata de uma colheita de 24 horas. Pelo contrário, as amostras plasmáticas requerem uma colheita mais sofisticada: colhida por meio de cateter; o doente deve permanecer numa ambiente calmo, de modo a eliminar fontes de stress; estar pelo menos 20 minutos em supina antes da colheita, em jejum e sem consumir cafeína nas 24h anteriores; fármacos (TABELA 3 em anexo) como ADT, IRSN, IMAO, fenoxibenzamina e acetaminofeno<sup>[1,14,16]</sup> devem, se possível, ser substituídos nas 2 semanas anteriores. Estas medidas permitem reduzir falsos positivos.<sup>[5,8,14,15]</sup> Fatores pessoais (stress e doenças) e dietéticos (café e nicotina) podem também alterar significativamente os resultados.<sup>[1,16]</sup>

Em geral, valores normais permitem excluir o diagnóstico, e uma elevação superior a 4 vezes o valor de referência é diagnóstica de FEO, podendo a investigação prosseguir para a localização. Contudo, alguns doentes, apesar do elevado nível de suspeita clínica, apresentam resultados equívocos com elevações intermédias entre o limite superior e o diagnóstico. Nestes casos, um teste de supressão com clonidina deve ser efetuado: 300µg PO são administrados de modo a suprimir a libertação de catecolaminas dos nervos simpáticos, sendo que a produção pelo tumor não é afetada. Este teste é mais sensível quando se usa a normetanefrina como marcador. Os níveis plasmáticos devem ser medidos antes e 180 minutos após a administração. A ausência da supressão abaixo do limite superior de referência ou <50% ao valor inicial sugere fortemente a presença de um FEO, enquanto que uma diminuição é a favor da ausência.<sup>[1,2,8,14,16]</sup> O teste de supressão com clonidina não é útil no caso de tumores produtores de epinefrina (comuns no NEM2 e NF1)<sup>[1]</sup> e menos confiável em doentes com aumentos apenas ligeiros de norepinefrina (nos quais pode haver uma supressão, mesmo com FEO).<sup>[16]</sup>

Fatores como o aumento da idade, sexo masculino e IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> estão associados a níveis basais mais elevados. Alguns investigadores defendem a utilização de um score ajustado à idade (  $-4.188 - 0.07 [\text{idade}] + 4.516 [\text{metanefrina}] + 3.129 [\text{normetanefrina}]$  ) que permite aumentar a sensibilidade de 88,3% para 96%.<sup>[8,14]</sup> O stress pode aumentar os níveis de catecolaminas. Deste feito, os teste bioquímicos devem ser evitados em pessoas gravemente doentes, a não ser que o grau de suspeita seja muito elevado.<sup>[15]</sup>

O teste bioquímico é extremamente útil não apenas para o diagnóstico mas também para o seguimento, funcionando como marcadores na eficácia da resposta ao tratamento.<sup>[8]</sup>

### *Estudo da localização*

A idade e a história familiar são considerações importantes a ter em conta quando se determina o tipo e a localização do FEO.<sup>[15]</sup> Apesar dos exames de imagem não permitirem fazer um diagnóstico definitivo, eles desempenham um papel importante na avaliação da localização e extensão de tumores esporádicos (1) e hereditários (2); na identificação e vigilância de doença metastática ou metácrona (3) e no estudo de um incidentaloma (4).<sup>[14]</sup>

Se o tumor não for visualizado por exames de imagem anatómica (TC ou RMN), exames funcionais – MIBG, SRS (Octreoscan) e PET – podem ser usados (TABELA 4 em anexo).<sup>[15]</sup>

A MIBG tem uma estrutura semelhante à norepinefina e é captado especificamente pelo tecido adrenérgico, com I-123 ou I-131 como radiomarcador, logo é também captado pelo tecido medular adrenal normal.<sup>[5,14]</sup> A captação tiroideia e certas medicações – como ADT, opióides e labetolol – podem afetar a captação, produzindo respostas falsamente negativas,<sup>[2]</sup> devendo ser administrada uma preparação iodada e os fármacos descontinuados, entre 72 horas a 2 semanas de antecedência, dependendo dos estudos.<sup>[5,8,15]</sup>

O Octreoscan é um exame eficaz pela grande quantidade de recetores de somatostatina na superfície das células tumorais, ao qual o octreótido marcado se liga. Contudo, a expressão destes recetores pode variar, o que afeta a sensibilidade da técnica.<sup>[15]</sup> No caso de doentes com mutação SDHB, a adição deste exame permite aumentar a sensibilidade diagnóstica.<sup>[14]</sup>

A PET é um exame cada vez mais utilizado, com a vantagem de poder quantificar a captação do tracer (FDG) e deste modo o metabolismo tumoral. É uma técnica valiosa, em especial nos doentes metastáticos e com mutação SDHB, usado por vezes em conjunto com a TC (PET/TC) para aumentar a sensibilidade.<sup>[5,8,15]</sup>

#### *1) Localização e extensão de um FEO esporádico*

Os exames de imagem devem ser focados às adrenais, pois a maioria dos tumores são aqui encontrados (85% nas adrenais e 95% no abdómen e pélvis). Como modalidade de primeira linha surge a TC, podendo também a RMN ser usada, que permitem avaliar a localização, a ressecabilidade e evidenciar metástases locais.<sup>[5,14,15,23]</sup> Ambos os exames

apresentam elevada sensibilidade (89% e 98%), contudo baixa especificidade, secundário à alta prevalência de incidentalomas (~5%).<sup>[2,14,21]</sup> No caso de tumores extra-adrenais, metastáticos ou recorrentes, a sensibilidade de ambos os exames é inferior.<sup>[2]</sup>

Na TC, os FEO podem ter grandes variações. Achados característicos incluem uma massa sólida de aspeto tipicamente heterogéneo, com necrose e calcificação comumente presentes; podem ocasionalmente conter cistos e gordura (com diminuição da atenuação superior a 10 UH). A TC contrastada ajuda na distinção de outras massas adrenais, onde se verifica intensa captação na fase arterial (>110 UH) e atraso no washout (<50% aos 10 minutos). Está contraindicada em doentes com alergia a contraste e disfunção renal.<sup>[8,14,15,18]</sup>

No que respeita a tumores extra-adrenais, a RMN é uma melhor escolha. Não necessita de radiação ionizante ou contraste IV e é preferida em grávidas e crianças. Contudo, é mais dispendiosa e demorada, com uma resolução inferior.<sup>[2]</sup> Classicamente os FEO apresentam aumento do sinal em T2 (sinal da lâmpada, presente em 70%, que pode ser afetado pelos componentes necróticos e císticos) e isointensas em T1. O agente de contraste gadolínio também realça o FEO.<sup>[5,8,14,15,18]</sup>

Os exames de imagem funcional – cintigrafias (MIBG e SRS) e a PET (<sup>18</sup>F-FDG ou <sup>18</sup>F-FDA) – constituem outras modalidades disponíveis.<sup>[8]</sup> São usadas depois da TC e/ou RMN ter sido inconclusiva ou de lesões malignas, metastáticas ou metácronas serem suspeitas.<sup>[14]</sup> Evidências observacionais sugerem, contudo, que a realização de imagiologia funcional após imagiologia anatómica tem utilidade limitada, pelo escasso benefício de localização que proporcionam e por não demonstrar impacto elevado nos resultados.<sup>[23]</sup>

Para localização do tumor primário, PET/CT e MIBG têm sensibilidade semelhante (58%-77% vs. 75%-90%), mas inferior ao TC e RMN, com especificidade superior (83%-100%). A PET é igualmente sensível como a MIBG a detetar FEO e superiores à TC e MIBG a detetar doença metastática, em especial a FDG-PET (100% vs. 88% FDA-PET vs. 80% MIBG).<sup>[14]</sup>

## 2) Localização e extensão de um FEO associado a síndrome hereditário

No caso da mutação ser conhecida, a abordagem deve ser guiada de acordo com as características fenotípicas.

Nos doentes com síndrome SDHx (em particular na SDHB), pelo risco aumentado de metástases e malignidade, é prudente a realização de testes de imagem total do corpo, sendo recomendado incluir TC do tórax e abdómen, angiografia por RMN da cabeça e pescoço e SRS. A MIBG, pela sua baixa sensibilidade a detetar PGL (particularmente

produtores de dopamina) e no síndrome SDHx, não está recomendada, sendo preferível o SRS e a FDG-PET. Comparando sensibilidades, o MIBG mostra-se mais sensível em doentes SDHx<sup>-</sup> que nos com mutação (66% vs. 45%), ocorrendo o inverso na PET (92% vs. 67%).<sup>[8,14]</sup>

No síndrome NEM2, a sensibilidade da MIBG é menor que nos esporádicos e a avidéz da FDG-PET é inferior que nos tumores relacionados com mutações SDHx e VHL.<sup>[14]</sup>

Pela elevada frequência de metastização, em doentes com PGL SDHB<sup>+</sup> e doentes com FEO secretor de dopamina está indicado o screening de metástases, sendo o PET a modalidade preferida.<sup>[14]</sup>

### 3) Localização de doença metastática ou metácrona

A imagiologia funcional permite o screening de doença metastática, particularmente importante em doentes com elevado risco prévio de doença maligna ou bilateral. A abordagem utilizada varia entre instituições. Em algumas instituições, a MIBG é o exame de escolha quando a TC abdominal e da pélvis não revelou alterações ou num doente com PGL conhecido para procurar doença metácrona. Contudo, a FDG-PET revelou maior precisão na identificação e seguimento de metástases. A SRS, apesar de menos sensível que a MIBG, é considerada como o melhor exame em PGL da cabeça e pescoço, podendo ainda identificar PPGL ectópicos que outras modalidades não identificaram.<sup>[14]</sup>

### 4) Estudo de um incidentaloma

Características como hipervascularização e sinal em T2 na RMN pode alertar para a possibilidade de se tratar de um FEO. Pelo risco, raro mas letal, que a biópsia acarreta de desencadear uma crise hipertensiva e outras complicações, recomenda-se um screening bioquímico inicial que inclua as metanefrinas fracionadas urinárias ou plasmáticas.<sup>[14]</sup>

Em conclusão, a localização é desafiante, dada a grande heterogeneidade de tumores e apresentações clínicas. Apesar do grande debate, a maioria das instituições recomenda a realização apenas de imagiologia anatómica nos casos esporádicos em que não existe suspeita de história pessoal ou familiar. No caso destes serem inconclusivos, existir história pessoal e familiar de síndromes hereditários ou de apresentação que o faça suspeita, a imagem funcional é essencial para excluir doença metastática e multifocal.<sup>[23]</sup>

## Testes Genéticos

Várias características podem fazer suspeitar para a possibilidade de um componente hereditário: história pessoal ou familiar de PPGL, idade inferior a 40 anos, PGL da cabeça ou pescoço, tumores bilaterais ou multifocais e PGL maligno ou não funcional.<sup>[1,9]</sup> Apesar dos testes genéticos deverem ser considerados, os elevados custos podem impedir que seja aplicado para todos os genes conhecidos. Em doentes que não se apresentam com uma história hereditária conhecida, características fenotípicas características dos síndromes genéticos devem ser procuradas e, caso existam, selecionar o gene provavelmente afetado. Uma vez tomada a decisão de realizar o teste genético, o próximo passo é determinar quais pedir (FIGURA 1 em anexo).<sup>[1]</sup> A avaliação genética está disponível para os genes RET, VHL, NF-1, SDHD, SDHC, SDHB, SDHA, SDHAF2 e MAX.<sup>[14]</sup>

Várias das patologias descritas anteriormente são frequentemente acompanhados de outros fenótipos clinicamente reconhecidos, como a presença de um fenótipo adrenérgico (NEM2 e NF1) ou noradrenérgico (VHL), informação que pode ser útil no esclarecimento da suspeita da alteração genética. Por exemplo, no caso da NF1, visto que o gene é extremamente grande e a sequenciação torna-se dispendiosa, o diagnóstico clínico em conjunto com níveis elevados de epinefrina ou metanefrina são geralmente suficientes, já que mutações de novo são muito comuns.<sup>[1,9]</sup> PGL da cabeça e pescoço são mais comumente associados com mutações SDH, devendo os testes iniciais focar-se nestes genes. Além disso, a incidência de malignidade é muito superior nas mutações do SDHB e, assim sendo, no FEO com características invasivas ou metastáticas, este é o gene a ser considerado.<sup>[1]</sup> Se um padrão de transmissão materna é identificado, o teste inicial deve recair sobre mutações do SDHD e SDHAF2.<sup>[14,15]</sup>

## Abordagem Terapêutica

### *Preparação Pré-operatória*

O tratamento definitivo de um FEO é cirúrgico e é indispensável em todos os tumores funcionais e sintomáticos. No entanto, é indicado iniciar e manter até à cirurgia o controlo farmacológico dos efeitos decorrentes dos elevados níveis de catecolaminas.<sup>[5]</sup>

Durante as últimas décadas tem-se verificado uma redução drástica nas taxas de mortalidade das adrenalectomias por FEO em doentes devidamente preparados, que atualmente é inferior a 5%, contrastando com os 50% registados em 1940.<sup>[8,14,24,25]</sup>



### Avaliação cardíaca pré-operatória

Antes de serem submetidos à adrenalectomia, os doentes com FEO devem realizar uma avaliação pré-cirúrgica standard, que deve incluir, entre outros, a realização de um ECG, que frequentemente revela alterações da repolarização. A cateterização cardíaca deve ser considerada em doentes com dor torácica e alterações elétricas e em doentes com antecedentes relevantes. A realização de um ecocardiograma em doentes com história de cardiopatia significativa ou com sopros de novo pode ser valiosa, podendo revelar cardiomiopatia hipertrófica ou, mais raramente, dilatada, que resolvem com a ressecção cirúrgica do tumor.<sup>[14,17]</sup>

### Bloqueio adrenérgico e preparação do volume intravascular

Para otimizar a condição do doente, o tratamento farmacológico é essencial.<sup>[15]</sup> Apesar do bloqueio não eliminar a possibilidade de crises hipertensivas, reduz dramaticamente a sua severidade, com uma redução das complicações intraoperatórias de 69% para 3% quando o bloqueio é realizado.<sup>[2,8,20]</sup> Deste modo, recomenda-se que todos os doentes iniciem uma terapêutica anti-hipertensiva (TABELA 5 em anexo), não só para controlar os sintomas mas também para reduzir o risco de crises hipertensivas.<sup>[5,8]</sup>

Bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico deve ser iniciado pelo menos 2 semanas antes do procedimento, para reduzir a labilidade da tensão arterial, a perda sanguínea e as arritmias. Os doentes devem ser advertidos acerca dos efeitos secundários, que incluem astenia, taquicardia reflexa, tonturas, congestão nasal, sonolência e fezes moles. Vários fármacos estão disponíveis.<sup>[2,14]</sup> A fenoxibenzamina é um bloqueador  $\alpha$  não competitivo e de ação longa, comumente usado, iniciado num esquema de 10mg/1-2x/dia, com aumentos de 10-20mg/cada 2-3 dias, feitos durante a noite para evitar quedas provocadas pela hipotensão ortostática. A dose média necessária varia entre 20 e 100mg, mas pode ir até 400mg/dia.<sup>[15]</sup> Como desvantagens temos a taquicardia reflexa – pelo bloqueio dos recetores pré-sinápticos  $\alpha_2$  e consequente libertação de norepinefrina – que pode melhorar com o uso concomitante de bloqueadores  $\beta$ , e ainda a persistência de hipotensão no pós-operatório – pelo bloqueio irreversível aos recetores.<sup>[2,5]</sup> Bloqueadores  $\alpha_1$  seletivos de ação curta – doxazosina, prazosina e terazosina – podem ser usados como alternativa, com menor incidência de taquicardia reflexa e hipotensão pós-operatória,<sup>[5,20]</sup> quando a HTA não é severa o suficiente para necessitar de um agente de longa duração. As doses devem ser ajustadas até que um perfil normotenso ou ligeiramente hipotenso seja atingido. Comparando os agentes seletivos com a

fenoxibenzamina, nos primeiros os doentes têm PAs intraoperatórias mais elevadas e com menos flutuações, e no segundo há maior recurso ao uso de fenilefrina pela frequência superior de hipotensão pós-operatória.<sup>[8,14,25]</sup> Pelo perfil de efeitos secundários mais favorável dos agentes seletivos, estão indicados na doença metastática.<sup>[15]</sup>

Uma vez estabelecido o bloqueio  $\alpha$ , bloqueadores  $\beta$  (BB) podem ser necessários, principalmente em doentes com taquicardia ou hipertensão persistentes, apesar do correto bloqueio  $\alpha$ . O BB não cardioseletivo propranolol é o mais utilizado, contudo os cardioseletivos – metoprolol e atenolol – são preferidos.<sup>[2,8,14]</sup> A administração dos BB é tipicamente iniciada dias antes da cirurgia com doses de 10-40mg/6-8h, tituladas para atingir uma frequência cardíaca de 60 bpm.<sup>[8,14]</sup> O bloqueio  $\beta$  não deve ser iniciado antes do  $\alpha$ , pois tal provocaria uma estimulação  $\alpha$ -adrenérgica não travada e consequentes crises hipertensivas.<sup>[5,8,15]</sup> Em doentes com cardiomiopatia dilatada pelas catecolaminas, os BB devem ser usados com precaução, pelo risco de edema agudo do pulmão, com primazia dos BB seletivos nestes casos.<sup>[8,14]</sup> Apesar dos bloqueadores combinados  $\alpha$  e  $\beta$  (labetolol e carvedilol) parecerem ideais, não são recomendados, pela sua atividade preferencial  $\beta$  e potencial vasoconstritivo que pode desencadear uma crise hipertensiva.<sup>[14,15]</sup>

Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) – amlodipina, nifedipina, nicardipina e verapamil – também podem ser usados como adjuvante ao bloqueio  $\alpha$  – em doentes cuja hipertensão persiste, constituindo uma melhor opção que o aumento da dose dos bloqueadores  $\alpha$  – ou quando não são tolerados. Estes agentes têm menor tempo de semivida que a fenoxibenzamina, com menor incidência de hipotensão pós-operatória.<sup>[8,14,15]</sup> Nos doentes normotensos ou ligeiramente hipertensos, nos quais os bloqueadores  $\alpha$  provocariam hipotensão, os BCC também são uma boa opção.<sup>[5,14]</sup>

Doentes que mesmo com o bloqueio  $\alpha$  e  $\beta$  não atinjam um controlo adequado, a metirosina – um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase (TH) – pode ser adicionada para prevenir a síntese e diminuir o nível de catecolaminas. É especialmente útil em metastizações extensas com HTA refratária ou quando a taquicardia secundária ao bloqueio  $\alpha$  ou  $\beta$  não é tolerada. Estudos demonstraram que a adição de metirosina ao bloqueio  $\alpha$  resulta numa melhoria significativa do controlo hemodinâmico intraoperatório.<sup>[2,5,14,15]</sup> Contudo, pela sua elevada toxicidade e efeitos extra-piramidais, não constitui a 1ª linha.<sup>[8,14]</sup> Em doentes com grande carga tumoral, cujas metástases vão ser sujeitas a ressecção e ablação por radiofrequência, constitui outra indicação.

Após 2-3 dias do início do bloqueio  $\alpha$ , deve ser iniciada uma reposição do volume intravascular com solução eletrolítica oral balanceada. Alguns especialistas advogam uma dieta rica em sal ( $>5\text{g}/\text{dia}$ ) ou suplementação IV de volume nos dias anteriores à cirurgia, contudo não existe evidência que suportem a eficácia destas medidas.<sup>[14,15]</sup>

Os doentes devem monitorizar constantemente no ambulatório a sua PA (sentado e em ortostatismo), com uma meta de valores  $<120/80\text{ mmHg}$  com uma PAs  $>90\text{ mmHg}$  em ortostatismo.<sup>[15]</sup>

### Precauções pré-operatórias

Certos alimentos e bebidas (TABELA 6 em anexo) que contenham tiramina podem exacerbar a libertação não controlada de catecolaminas, devendo ser evitados. Também certas medicações devem ser evitadas.<sup>[14]</sup>

### *Tratamento Cirúrgico*

A adrenalectomia permanece o único tratamento curativo do FEO,<sup>[5,8,24,26]</sup> com toda a glândula a ser removida cirurgicamente para se atingir a cura.<sup>[15]</sup> Existem múltiplas abordagens, sendo que a abordagem ótima varia com as características clínicas e com a experiência da instituição.<sup>[5,14]</sup> O cirurgião deve estar em comunicação próxima com o anestesista, para que alterações hemodinâmicas possam ser rapidamente reconhecidas e solucionadas. Os aspetos chave numa adrenalectomia bem-sucedida consistem na exposição e visualização do campo operatório, de modo que os meticolosos isolamentos e laqueações vasculares possam ser efetuados com segurança, devendo primeiro fazer-se a laqueação da veia supra-renal, seguido da resseção completa do tumor, sem rutura da cápsula, que poderia levar à recorrência. É importante que durante o processo de extração no EndoCatch, o tumor não seja despedaçado, pois pode impossibilitar que o anatomopatologista possa avaliar as margens.<sup>[14]</sup>

Em casos de ausência de síndrome hereditário, baixo risco de bilateralidade e tumores grandes, a adrenalectomia total é a indicação, com risco de recorrência de 4,6%-6%<sup>[3,24]</sup> a 16,5%<sup>[26]</sup>. Contudo, quando estão associados síndromes genéticas ou o risco de bilateralidade é elevado, a adrenalectomia parcial que poupa o córtex é uma alternativa (em especial NEM2 e VHL, cujo potencial metastático é baixo), eliminando a necessidade de terapia de substituição vitalícia. Nestes casos, o risco de recorrência é baixo (7%), geralmente com necessidade de novas intervenções subsequentes.<sup>[5,7,8,15,24,27]</sup>

A técnica cirúrgica pode ser realizada por via aberta ou por via laparoscópica, com abordagens via transabdominal (anterior ou lateral) ou retroperitoneal (posterior). No

total, as taxas de sobrevivência operatórias, com uma equipa experiente e com uma preparação adequada, são tão altas quanto 98%.<sup>[8,14,15,20]</sup>

### *Técnica laparoscópica vs. aberta*

As técnicas laparoscópicas são usadas em 90% dos casos, com preferência sobre os métodos abertos pelos melhores resultados em termos de morbilidade pós-operatória e de duração e custo de internamento, para além de estéticos. Contudo, existem algumas limitações, e por isso as técnicas abertas são recomendadas para disseções mais complexas e/ou doença malignas.<sup>[7,14,20,28]</sup> O tamanho do tumor que pode ser ressecado por via laparoscópica com segurança é uma questão que ainda suscita controvérsia, mas a maioria dos cirurgiões opta pela via aberta em tumores maiores que 6 a 10 cm. Nos tumores maiores, uma outra alternativa passa pela laparoscopia assistida com a mão. No caso de FEO maligno, a informação a respeito da melhor técnica é escassa. Em tumores cuja imagem releva grandes dimensões (>7cm) ou invasão adjacente, a segurança da via laparoscópica é controversa, com os dados a dar preferência à via transabdominal, para garantir ressecção completa do tumor e metástases.<sup>[5,8,14,15]</sup>

A crescente experiência no uso de técnicas laparoscópicas avançadas tem sido responsável pela diminuição das taxas de conversão cirúrgica de 22% para 4%-5%.<sup>[14,28]</sup>

### *Cuidados pós-operatórios*

A hipotensão e a hipoglicemia são as complicações mais frequentes no pós-operatório imediato.<sup>[15]</sup>

A diminuição da PA uma vez destacada e desvascularizada a glândula é mais comum nos doentes com correto boqueio pré-operatório.<sup>[14]</sup> Medidas conservadoras devem ser iniciadas primeiro – fluidoterapia com cristalóides ou colóides – devendo a persistência de hipotensão fazer suspeitar de uma insuficiência adrenal e iniciarem-se glucocorticóides em doses de stress e vasopressores.<sup>[8]</sup>

A hipoglicemia ocorre em 10%-15% dos doentes, pela retirada abrupta da inibição da secreção de insulina pelas catecolaminas. Os doentes devem ser monitorizados e tratados com glucose IV.<sup>[8]</sup>

## **Feocromocitoma maligno**

A definição de malignidade de um FEO não é clara, pois as características clínicas, histopatológicas e bioquímicas não são precisas a prever o comportamento biológico do tumor.<sup>[3,14,19,21,29]</sup> Em vez disso, o diagnóstico de malignidade pode ser apenas feito pela

identificação de metastização (depósitos em tecidos que normalmente não contêm células cromafins),<sup>[2,6,21]</sup> recorrência ou invasão das estruturas adjacentes.<sup>[3]</sup>

A incidência de malignidade (10% nos FEO, em contraste com 15%-35% dos PGL)<sup>[3,19]</sup> está relacionada com características anatómicas e genéticas. Entre os síndromes familiares, o risco de malignidade varia fortemente e os doentes devem ser acompanhados durante longos períodos, pois podem surgir metástases mais de 20 anos após a apresentação do tumor inicial.<sup>[8,14]</sup>

Na doença maligna, a cura só é possível se todas as metástases forem identificadas e ressecadas.<sup>[15,19]</sup> A primeira opção é a ressecção cirúrgica, que deve ser tentada em todas as lesões primárias e metastáticas acessíveis, com melhoria dos sintomas e do efeito de massa, redução dos níveis hormonais e prevenção da invasão de estruturas adjacentes.<sup>[14]</sup> Se não for possível, há outras opções disponíveis, discutidas de seguida.

O prognóstico é difícil de prever e depende de diversos fatores – carga tumoral, localização das metástases e taxa de progressão – com uma taxa de sobrevida a 5 anos de apenas 20%-50%.<sup>[3,19,29]</sup> A ressecção cirúrgica completa resulta em taxas de cura de 90%. A presença de metástases à distância pode ter um efeito adverso no prognóstico contudo, pelo crescimento indolente, não representa contraindicação a intervenções locais. O debulking cirúrgico e outras terapias locais ablativas podem ser efetivos no controlo da produção hormonal.<sup>[3,8,14]</sup> Ademais, a remoção da carga tumoral total melhora a resposta à quimioterapia e radioterapia, contudo sem vantagens comprovadas na sobrevida.<sup>[14]</sup>

A resposta ao tratamento é avaliada por uma combinação de exames bioquímicos (catecolaminas, metanefrinas e CgA) e imagiológicos. A redução do tamanho, da captação de contraste e do sinal em T2 na RMN evidenciam resposta. Os FEO exibem uma resposta lenta à terapia, e mesmo os casos tratados com sucesso mostram massas residuais, que não significam necessariamente falência do tratamento.<sup>[14]</sup>

Em doentes cuja cirurgia não é indicada, várias opções paliativas estão disponíveis.<sup>[14]</sup> Bloqueadores  $\alpha$  e BCC geralmente são suficientes para reduzir os sintomas, contudo em alguns casos é necessário adicionar metirosina.<sup>[3]</sup>

### *Ablação por radiofrequência*

Em doentes cuja cirurgia não seja a opção mais indicada, pode recorrer-se à RFA caso o tumor esteja numa localização acessível. Em dois estudos cujos doentes foram submetidos a RFA, 56% e 86% dos procedimentos foram bem sucedidas, sem

recorrência.<sup>[8]</sup> Pela libertação de catecolaminas durante o procedimento, aconselha-se monitorização apertada da PA e preparação pré-procedimento.<sup>[8,14]</sup>

### *Radioterapia externa*

No caso de tumores inoperáveis, a RTE foi usada em alguns casos, com resultados pouco esclarecedores. Apesar dos dados existentes se revelarem pouco claros, mostram que esta modalidade desempenha um importante papel paliativo, com alívio dos sintomas e controlo local, particularmente útil em metástases ósseas.<sup>[8,14]</sup> Existem relatos em que a inflamação provocada pela radiação causa secreção massiva de catecolaminas que resulta numa crise hipertensiva.<sup>[14]</sup>

### *Terapêutica com radionuclídeos*

Em doentes não candidatos a cirurgia ou outra terapia ablativa e com uma cintigrafia MIBG positiva, a terapia com <sup>131</sup>I-MIBG é uma modalidade terapêutica valiosa, que consiste na emissão de partículas  $\beta$  uma vez captado o composto radionuclídeo pelas células. Quando um doente é considerado para esta terapêutica, deve ser realizado primeiro uma cintigrafia para determinar se o tumor tem a capacidade de captar o agente, que é ausente nos tumores de fenótipo dopaminérgico. Existem duas estratégias a ser avaliadas: 1) pequenas doses num período mais longo, com efeitos secundários leves em 41%; 2) uma dose elevada única, com toxicidade severa observada. A menor toxicidade da primeira estratégia sugere que esta seja mais favorável, que é a utilizada com maior frequência. Recomenda-se que, 3 a 6 meses após o início, seja repetido o estadiamento para avaliar a resposta e determinar a necessidade de novas doses. Independentemente da estratégia, uma reposta completa é rara (15%). Contudo, muitos beneficiam de uma resposta parcial, com redução dos sintomas e dos níveis bioquímicos (45%-67%).<sup>[8,14]</sup>

Mais recentemente, terapias direcionadas aos recetores da somatostatina têm sido introduzidas, utilizando análogos da somatostatina (péptidos DOTA) radiomarcados – <sup>177</sup>Lu, <sup>90</sup>Y ou <sup>111</sup>In. Como efeitos secundários a longo prazo incluem-se disfunção renal, pancitopenia e síndrome mielodisplásico.<sup>[8,14,15]</sup> O tratamento mostrou-se eficaz apenas em casos isolados, com respostas menores e/ou estabilização da doença.<sup>[8]</sup>

### *Quimioterapia*

Em doentes com tumores irresssecáveis e rapidamente progressivos ou <sup>131</sup>I-MIBG negativos, deve ser considerada a quimioterapia, com paliação dos sintomas e redução ou paragem do crescimento tumoral.<sup>[14,15,19]</sup> Alguns regimes terapêuticos permitem

manter a doença estável por vários anos, com aumento do tempo de sobrevida e a melhoria da qualidade de vida.<sup>[8]</sup> Quimioterapia tradicional com ciclosporina, vincristina e dacarbazina (CVD) tem sido usado extensivamente e continua a ser um dos tratamentos mais efetivos na doença metastizada,<sup>[15]</sup> com principal benefício a melhoria dos sintomas. Num estudo recente com 17 doentes que receberam CVD, observaram-se apenas respostas parciais, no tamanho do tumor e/ou níveis bioquímicos, em 47,1%, com um período médio livre de doença de 40 meses. Num outro estudo subsequente, respostas completas e parciais existiram em 11% e 44%, contudo não se verificaram diferenças na sobrevida apesar da resposta. A terapia com CVD mostrou-se particularmente eficaz nas mutações SDHB.<sup>[8,14]</sup>

### *Agentes biológicos*

O sunitinib é um potente inibidor da tirosina-quinase que previne a angiogénese e inibe a síntese de catecolaminas pela inibição da TH. Enquanto existem estudos que referem respostas completas e parciais, em termos de tamanho, sintomas e atividade metabólica, outros não se mostram tão bem sucedidos, demonstrando, por exemplo, uma resposta parcial inicial seguida de progressão da doença após 6 meses de tratamento.<sup>[8,15]</sup>

## **Seguimento**

Pela possibilidade de recorrência, mesmo nos casos com resseção completa, a vigilância por longos períodos é a regra. A deteção da recorrência constitui um desafio, tanto pela escassez e discordância dos dados sobre possíveis fatores que a influenciam (tumores grandes; lateralidade; síndrome hereditários) como pela inexistência de um consenso sobre qual o método mais efetivo de vigilância, em termos de marcadores e periodicidade a aplicar.<sup>[5,26]</sup>

Até um mês após a cirurgia, uma urina de 24 horas deve ser colhida para avaliação dos níveis de catecolaminas e metanefrinas fracionadas,<sup>[5,26]</sup> a repetir aos 6 e 12 meses. Se os níveis bioquímicos se normalizarem no pós-operatório, a resseção é considerada completa e o desmame dos anti-hipertensores pode ser iniciado, apesar de se registar uma HTA persistente em 10%-20%,<sup>[15,24]</sup> necessitando de controlo clínico. Os BB não devem ser descontinuados abruptamente, pelo risco de crise hipertensiva de rebound.<sup>[5,25]</sup> Elevações nos níveis bioquímicos são indicativos de recorrência, com indicação para ser iniciada investigação imagiológica para que o tumor seja localizado.

Pelo maior risco de mortalidade cardiovascular, recomenda-se uma vigilância apertada dos fatores de risco.<sup>[5]</sup>

Posteriormente, medições anuais ou bienais das metanefrinas e catecolaminas devem ser efetuadas nos tumores de baixo risco (esporádicos, <5 cm),<sup>[26]</sup> durante 10 anos. Nos doentes com maior risco, deve ser anualmente e durante toda a vida,<sup>[5]</sup> recomendando-se também exames imagiológicos anualmente (eg, TC), pois em 25% dos casos recorrentes os testes bioquímicos mostram-se normais.<sup>[26]</sup>



## Conclusão

A melhoria na compreensão da patogênese do feocromocitoma levou a um grande progresso nos últimos anos. O crescimento no conhecimento genômico permitiu o alargamento dos genes de suscetibilidade conhecidos, que levou à alteração da forma como a doença é atualmente abordada, tanto em termos de terapêutica como de seguimento.

A sua raridade, aliada há grande variabilidade de manifestações clínicas, com sinais e sintomas pouco específicos, torna o diagnóstico um desafio, que exige uma grande suspeita clínica. O diagnóstico precoce torna-se crucial, pela ocorrência de complicações tardias, em especial cardiovasculares, causa de elevada morbilidade e mortalidade.

As melhorias na preparação pré-operatória dos doentes, com o aumento do leque de fármacos disponíveis, aliada à maior experiência das equipas e das técnicas cirúrgicas, permitiram a redução das taxas de mortalidade e das taxas de complicações e a recuperações mais rápidas.

Os FEO malignos, apesar de raros, são extremamente agressivos e acarretam um prognóstico mais sombrio. A difícil predição do potencial maligno de um FEO é algo que ainda não está respondido, marcado pela grande discrepância de dados existentes e pela incapacidade de serem definidos os principais fatores responsáveis pela metastização, recorrência e invasão. Nos doentes que desenvolvem doença metastática, os tratamentos que se mostram bem sucedidos a longo prazo são ainda escassos.

Apesar das melhorias significativas que se verificaram nos últimos anos, mais estudos são necessários no sentido de colmatar falhas ainda existentes e de esclarecer dados discordantes entre diferentes estudos, que permitirão o melhor seguimento e tratamento possível.

## Anexos

Signs		Symptoms	
Hypertension	++++	Headaches	++++
Sustained hypertension	++	Palpitations	++++
Paroxysmal hypertension	++	Anxiety or nervousness	+++
Postural hypertension	+	Tremulousness	++
Tachycardia or reflex bradycardia	+++	Weakness and fatigue	++
Excessive sweating	++++	Nausea or vomiting	+
Pallor	++	Pain in chest or abdomen	+
Flushing	+	Dizziness or faintness	+
Weight loss	+	Paresthesias	+
Fasting hyperglycemia	++	Constipation (rarely diarrhea)	+
Decreased gastrointestinal motility	+	Visual disturbances	+
Increased respiratory rate	+		

Frequency: highest (++++ ) to lowest ( + ). Adapted with permission from Pacak.<sup>106</sup>

**TABELA 1** – Frequência de sinais e sintomas em doentes com FEO.<sup>[8]</sup>

Gene	Age at primary diagnosis	Primary tumor location	Biochemical phenotype	Metastatic potential	Some other tumors and important findings
VHL	30s	Adrenal (bilateral)	NE or NE and DA	Low	Retinal hemangiomas, CNS hemangioblastomas, clear cell renal carcinoma
RET	30s	Adrenal (bilateral)	EPI or EPI and NE	Low	Medullary thyroid cancer, hyperparathyroidism, marfanoid habitus, mucosal ganglioneuromas
NF1	40s	Adrenal	EPI or EPI and NE	Low	Café-au-lait spots, neurofibromas, medullary thyroid cancer, carcinoid tumors, peripheral nerve sheath tumors
SDHA	27–77	Head and neck, adrenal, extra-adrenal	?	?	Clear cell renal carcinoma, GIST, pituitary adenoma
SDHB	30s	Extra-adrenal	NE or DA or NE and DA or nonsecretory	High	Clear cell renal carcinoma, GIST, pituitary adenoma, breast and thyroid cancer (?), neuroblastoma pulmonary chondroma
SDHC	40s	Head and neck	NE or nonsecretory	Low	Clear cell renal carcinoma
SDHD	30s	Head and neck (bilateral, multifocal) or extra-adrenal	NE or DA or NE and DA or nonsecretory	Low	Clear cell renal carcinoma, GIST, pituitary adenoma, pulmonary chondroma
SDHAF2	30s	Head and neck (multiple)	?	Low	None known
TMEM127	40s	Adrenal (bilateral)	EPI?	Low	None known
MAX	30s	Adrenal (bilateral)	NE and EPI	Moderate	None known
HRAS	31–76	Adrenal	NE or EPI	Low	None known
HIF2α	17–35	Extra-adrenal	NE	Low	Polycythemia, somatostatinoma

**TABELA 2** – Resumo das apresentações clínicas dos PPGL associados com mutações genéticas.<sup>[9]</sup> *Abreviações:* DA = dopamina; CNS = sistema nervoso central; EPI = epinefrina; GIST = tumor do estroma gastrointestinal; NE = norepinefrina; ? = os dados disponíveis não são suficientes para determinar este parâmetro clínico.

Drugs causing false positive result in plasma assays	Drugs causing false positive result in urinary assays
Acetaminophen	Buspirone
Phenoxylbenzamine	Phenoxylbenzamine
Tricyclic antidepressants	Tricyclic antidepressants
β-Blockers (e.g. labetalol)	β-Blockers
Sympathomimetics	Sympathomimetics
Levodopa	Withdrawal from clonidine, alcohol
Withdrawal from clonidine, alcohol	Monoamine oxidase inhibitor
Caffeine	Stimulants like nicotine
Monoamine oxidase inhibitor	

**TABELA 3** – Fármacos causadores de resultados falsos positivos.<sup>[15]</sup>

Imaging modality	Primary (nonmetastatic)		Adrenal PHEO (%)	Extra-adrenal PGL (%)	Head and neck PGL (%)	SDHx carriers (%)	Meta-static (%)	SDHB metastatic (%)	Non-SDHB metastatic (%)	Bone metastases (%)
	Sensitivity (%)	Specificity (%)								
CT/MRI	66-100	40-90	–	–	80-92	85.7-87.5	45-100	78-96	71	37.8-96
FDA PET	77-88	90	–	–	40-46	–	76-97	76-88	76	79-100
FDG-PET	58-88	90	–	–	69-80	–	74-91.4	74-100	62-67.3	76-93.7
FDOPA PET	67-93	95-100	93.9	471-90	96.5-100	–	45-100	20-45	93	–
MIBG	52-87	75-100	85-87	58-67	18-50	42.70	38-92.4	44-80	59-66	20.75-76
Octreoscan	25-54	75	–	–	64-100	69.50	68.5-88.9	59-81	–	–
<sup>68</sup> Ga-DOTA peptides	80-100	85.7	–	–	100	60	91.70	–	–	100

**TABELA 4** – Sensibilidades e especificidades das modalidades imagiológicas.<sup>[8]</sup>

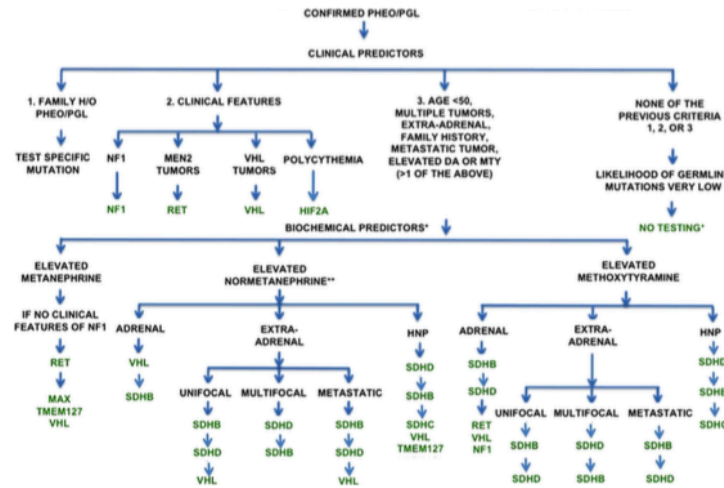


FIGURA 1 – Algoritmo de teste genético para doentes com PPGL.<sup>[9]</sup>

Drug	Classifications	Doses	Recommended use
<b>α-Blockers</b>			
Phenoxybenzamine (Dibenzylamine)	Long lasting, irreversible, and noncompetitive	10 mg 1-3 times daily	First choice for α-adrenoceptor blockade
Prazosin (Minipress)	Short-acting, specific, and competitive	2-5 mg 2-3 times daily	● When phenoxybenzamine is not available
Terazosin (Hytrin)	Short-acting, specific, and competitive	2-5 mg/d	● For patients who cannot tolerate phenoxybenzamine
Doxazosin (Cardura)	Short-acting, specific, and competitive	2-8 mg/d	● For patients with mild hypertension
<b>β-Blockers</b>			
Atenolol (Tenormin)	Cardioselective	12.5-25 mg 2-3 times daily	To control tachyarrhythmia caused by catecholamines or alpha-blockade
Metoprolol (Lopressor)	Cardioselective	25-50 mg 3-4 times daily	
Propranolol (Inderal)	Nonselective	20-80 mg 1-3 times daily	
<b>Calcium channel blockers</b>			
Amlodipine (Norvasc)	Extended-release action	10-20 mg/d	● To provide additional blood pressure control for patients on alpha blockers
Nicardipine (Cardene)		60-90 mg/d	● For patients who cannot tolerate alpha blockers
Nifedipine (Adalat)		30-90 mg/d	● For patients with intermittent hypertension
Verapamil (Covera-HS and Calan-SR)		180-540 mg/d	
<b>Catecholamine synthesis inhibitors</b>			
Metyrosine (Demser)		250 mg every 8-12 h for a total dose of 1.5-2 g/d	To provide additional blood pressure control for patients on adrenoceptor blockade

TABELA 5 – Fármacos usados para controlo de sintomas e bloqueio pré-operatório.<sup>[8]</sup>

Chocolate
Beer and wine
Cured or smoked meats
Aged cheeses (including yogurt and sour cream)
Fermented soy bean or fish products (tofu, soy sauce, fish sauce, and shrimp paste)
Nuts (peanuts, coconuts, and Brazil nuts)
Certain fruits (raspberries, red plums, pineapples, bananas, and figs)
Certain vegetables (avocados, eggplants, fava beans, snow peas, green beans, and sauerkraut)

TABELA 6 – Comidas a evitar em doentes com FEO.<sup>[14]</sup>

## Referências

1. Shuch B, Ricketts CJ, Metwalli AR, Pacak K, Linehan WM. The Genetic Basis of Pheochromocytoma and Paraganglioma: Implications for Management. *Urology* 2014;**83**(6):1225-32 doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.01.007>[published Online First: Epub Date] |.
2. Subramaniam R. Pheochromocytoma &#x2013; Current concepts in diagnosis and management. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*;1(2):104-10 doi: 10.1016/j.tacc.2011.01.009[published Online First: Epub Date] |.
3. Harari A, Inabnet WB, III. Malignant pheochromocytoma: a review. *The American Journal of Surgery*;201(5):700-08 doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.04.012[published Online First: Epub Date] |.
4. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AKY. Updates on the genetics and the clinical impacts on phaeochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*;100:190-208 doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.022[published Online First: Epub Date] |.
5. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;**99**(6):1915-42 doi: 10.1210/jc.2014-1498[published Online First: Epub Date] |.
6. Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Understanding the Complexities of the Genetic Background. *Cancer Genetics* 2012;**205**(1-2):1-11 doi: 10.1016/j.cancergen.2012.01.009[published Online First: Epub Date] |.
7. Iacobone M, Citton M, Viel G, Schiavone D, Torresan F. Surgical approaches in hereditary endocrine tumors. *Updates in Surgery* 2017:1-11 doi: 10.1007/s13304-017-0451-y[published Online First: Epub Date] |.
8. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Diagnosis, Genetics, Management, and Treatment. *Current problems in cancer* 2014;**38**(1):7-41 doi: 10.1016/j.currprobcancer.2014.01.001[published Online First: Epub Date] |.
9. King KS, Pacak K. Familial Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Molecular and cellular endocrinology* 2014;**386**(0):92-100 doi: 10.1016/j.mce.2013.07.032[published Online First: Epub Date] |.
10. Lombardi CP, De Crea C, Pennestri F, Raffaelli M. Surgical Anatomy. In: Valeri A, Bergamini C, Bellantone R, Lombardi CP, eds. *Surgery of the Adrenal Gland*. Milano: Springer Milan, 2013:15-22.
11. Cisco RM, Duh Q-Y. General Principles of Adrenal Surgery. In: Valeri A, Bergamini C, Bellantone R, Lombardi CP, eds. *Surgery of the Adrenal Gland*. Milano: Springer Milan, 2013:87-91.
12. Ritchie JE, Balasubramanian S. Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surgery - Oxford International Edition*;29(9):403-07 doi: 10.1016/j.mpsur.2011.06.006[published Online First: Epub Date] |.
13. King KS, Prodanov T, Kantorovich V, et al. Metastatic Pheochromocytoma/Paraganglioma Related to Primary Tumor Development in Childhood or Adolescence: Significant Link to SDHB Mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2011;**29**(31):4137-42 doi: 10.1200/JCO.2011.34.6353[published Online First: Epub Date] |.
14. Hodin R, Lubitz C, Phitayakorn R, Stephen A. Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Current Problems in Surgery*;51(4):151-87 doi: 10.1067/j.cpsurg.2013.12.001[published Online First: Epub Date] |.
15. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: A review. *Maturitas*;77(3):229-38 doi: 10.1016/j.maturitas.2013.12.009[published Online First: Epub Date] |.
16. Grouzmann E, Lamine F. Determination of catecholamines in plasma and urine. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*;27(5):713-23 doi: 10.1016/j.beem.2013.06.004[published Online First: Epub Date] |.

17. Galetta F, Franzoni F, Bernini G, et al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: A mini-review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2010;**64**(7):505-09 doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.09.014>[published Online First: Epub Date] | .
18. Kim DW, Yoon SK, Kim SH, Kang EJ, Kwon HJ. Assessment of clinical and radiologic differences between small and large adrenal pheochromocytomas. *Clinical Imaging*; **43**:153-57 doi: 10.1016/j.clinimag.2017.03.002[published Online First: Epub Date] | .
19. Andersen KF, Altaf R, Krarup-Hansen A, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas &#x2013; The importance of a multidisciplinary approach. *Cancer Treatment Reviews*; **37**(2):111-19 doi: 10.1016/j.ctrv.2010.07.002[published Online First: Epub Date] | .
20. Conzo G, Pasquali D, Colantuoni V, et al. Current concepts of pheochromocytoma. *International Journal of Surgery*; **12**(5):469-74 doi: 10.1016/j.ijssu.2014.04.001[published Online First: Epub Date] | .
21. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas* 2010;**39**(6):775-83 doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0[published Online First: Epub Date] | .
22. Därr R, Kuhn M, Bode C, et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine* 2017;**56**(3):495-503 doi: 10.1007/s12020-017-1300-y[published Online First: Epub Date] | .
23. Brito JP, Asi N, Gionfriddo MR, et al. The incremental benefit of functional imaging in pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Endocrine* 2015;**50**(1):176-86 doi: 10.1007/s12020-015-0544-7[published Online First: Epub Date] | .
24. Lo C-Y, Lam K-Y, Wat M-S, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *The American Journal of Surgery*; **179**(3):212-15 doi: 10.1016/S0002-9610(00)00296-8[published Online First: Epub Date] | .
25. Brunaud L, Boutami M, Nguyen-Thi P-L, et al. Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. *Surgery*; **156**(6):1410-18 doi: 10.1016/j.surg.2014.08.022[published Online First: Epub Date] | .
26. Press D, Akyuz M, Dural C, et al. Predictors of recurrence in pheochromocytoma. *Surgery*; **156**(6):1523-28 doi: 10.1016/j.surg.2014.08.044[published Online First: Epub Date] | .
27. Grubbs EG, Rich TA, Ng C, et al. Long-Term Outcomes of Surgical Treatment for Hereditary Pheochromocytoma. *Journal of the American College of Surgeons*; **216**(2):280-89 doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.10.012[published Online First: Epub Date] | .
28. Conzo G, Musella M, Corcione F, et al. Laparoscopic adrenalectomy, a safe procedure for pheochromocytoma. A retrospective review of clinical series. *International Journal of Surgery*; **11**(2):152-56 doi: 10.1016/j.ijssu.2012.12.007[published Online First: Epub Date] | .
29. Angelousi A, Kassi E, Zografos G, Kaltsas G. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Clinical Investigation* 2015;**45**(9):986-97 doi: 10.1111/eci.12495[published Online First: Epub Date] | .